Münster i/W. 1934. № 237 Med Diss.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Münster in Westf.
Direktor Professor Dr. Jötten.

Antiviruswirkung auf verschiedene Bakterien, hauptsächlich Mundbakterien.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität-Münster
zur
Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Otto Stollmann
approbierter Zahnarzt aus Hamm i. W.

1934

Buchdruckerei Thiele Gütersloh/Westf.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Münster in Westf.
Direktor Professor Dr. Jötten.

Antiviruswirkung auf verschiedene Bakterien, hauptsächlich Mundbakterien.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität-Münster
zur
Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Otto Stollmann
approbierter Zahnarzt aus Hamm i. W.

1934

Buchdruckerei Thiele Gütersloh/Westf.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.).

Dekan: Professor Dr. K l i n g e.
Referent: Priv.-Doz. Dr. S a r t o r i u s.
Correferent: Prof. Dr. K. W. J ö t t e n.

Einführung:

Die Immunitätsforschung, die mit dem Auftreten von Infektionskrankheiten einsetzte, hat sich lange Zeit auf die Feststellung rein empirisch gewonnener Tatsachen beschränkt. In das Stadium der exakten Wissenschaftlichkeit trat sie erst mit den Arbeiten von Pasteur, Koch, Behring und Ehrlich, die von fundamentaler Bedeutung waren für die weitere experimentelle Erforschung dieses Problems. Durch die Behring'sche Entdeckung spezifischer Stoffe im Blutserum immuner Individuen war die Lehre von der humoralen Immunität begründet worden, die durch die Entdeckung der Bakteriolysine, Agglutinine u. Bakterientropine, die mit den Namen von Pfeiffer, Gruber und Wright verknüpft ist, weiter gestützt wurde. Dieser Auffassung, nach der die Immunität von gewissen Eigenschaften der Körpersäfte abhängig ist, stellte sich die Theorie Metschnikoffs gegenüber, der die Abwehrkräfte in die festen Bestandteile des Blutes verlegte und jede Form der Immunität letzten Endes auf Phagocytose zurückführte. Mag nun die Phagocytose auch eine nicht unwesentliche Rolle bei den Abwehrvorgängen spielen, das Wesen der Immunität ist keineswegs damit erschöpft, gibt es doch viele Immunitätsphänomene, die mit der Metschnikoff'schen Phagocytosetheorie nicht erklärt werden können. Ebensowenig läßt sich aus der Tätigkeit der Leukocyten eine befriedigende Erklärung für die Spezifität der Immunitätsvorgänge herleiten, für die die grundlegenden Arbeiten Pasteurs über die künstliche Immunisierung gegen Milzbrand und Hühnercholera mit Hilfe von Vaccinen den exakten Beweis lieferten. Hier zeigte sich, daß die Immunisierungsprozesse, wenn sie den ihnen unterworfenen Tieren einen Schutz verliehen hatten, nur gegen die eine Krankheit, deren Erreger zur Immunisierung verwandt worden waren, nicht gegen andere schützten. Als allgemeine Vorstellungsweise für das Auftreten der Schutzstoffe und ihrer Bildung kann auch heute noch nicht die Ehrlich'sche Rezeptorentheorie entbehrt werden, die sowohl die Mitbeteiligung der Zellen als auch das Vorkommen freier Antikörper im Blut vorstellbar macht. Die Vorstellung von der Mitwirkung der Zellen mußte notwendig die Frage nach dem Sitz dieser Zellen aufwerfen und in der Erweiterung der Forschung darüber auch auf das Problem der lokalen Immunität stoßen, mit dem wir es in der vorliegenden Arbeit näher zu tun haben. Eine Immunisatiorische Umstimmung der Zellen ist nach Anschauung der Immunitätsforscher der wesentliche Faktor, von dem aus eine annehmbare Erklärung für den lokalen Immunisationsprozeß möglich ist. Nach welcher Richtung hin diese Umstimmung der Zellen in die Erscheinung tritt, darüber besteht keine Einheitlichkeit. Untersuchungen von Wassermann, Ci-

tron und Römer haben ergeben, daß eine Ansammlung von Antikörpern vielfach an den Eintrittsstellen der natürlichen als auch künstlichen Infektion erfolgte. Wenn man einer Reihe von Kaninchen Typhusbazillen intravenös oder intraperitonal oder intrapleural einspritzt, so zeigt nach der Wahl der Eintrittspforte entweder das Serum oder das Peritoneal — oder das Pleuraexsudat einen besonders großen Gehalt an Antikörpern. Danach wirkt sich die immunisatorische Umstimmung der Zellen dahin aus, daß diese im Bedarfsfalle spezifische Antikörper in erhöhtem Maße erzeugen. Selbst das vollständige Fehlen von Immunstoffen im Blut bei gleichzeitiger Immunität ist noch kein Beweis für die Nichtbeteiligung von Antikörpern an der Immunität überhaupt, da bei der aktiven Immunität vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten von Antikörpern im Blut mehrere Tage vergehen. Es kommt eben, wie Kolle und Prigge mit Recht sagen, auf den Zeitpunkt an. Nach ihnen ist nach einer intraperitonealen Injektion einer immunisierenden Dosis eines Antigens ein großer Gehalt des Organs an spezifischen Antikörpern nachweisbar zu einer Zeit, wo noch keine Schutzstoffe im Blut nachweisbar sind, mit anderen Worten „es ist zunächst eine lokale Unempfänglichkeit des infizierten Organs eingetreten". Aber auch in den Fällen, wo die Existenz von Antikörpern weder in den das immune Organ umspülenden Säften noch im Blut nachzuweisen ist, glaubt man ihre Bildung nicht unbedingt ausschließen zu müssen. So ist nach Untersuchungen, bei denen Bieling, Neufeld, Bail, Schmid das retikuloendotheliale System mittels der Methoden der Immunitätswissenschaft durchforschten, auch eine örtliche Bildung von Antikörpern anzunehmen, die als sessil an der Zelle haften bleiben. Andere Forscher vertreten die Ansicht, daß in den Geweben mit bereits vorhandener aktiver lokaler Immunität die immunisatorisch umgestimmten Zellen infolge der Sensibilisierung eine erhöhte spezifische Reaktionsfähigkeit besitzen und auf den Reiz von entsprechenden Bakterien und ihrer Gifte mit einer stärkeren und sofortigen Erzeugung von Antikörpern reagieren. Auch die Metschnikoff'sche Phagocytosetheorie wird zur Erklärung der lokalen Immunität herangezogen, wobei die Umstimmung der Zellen in einer erhöhten Fähigkeit besteht, die Mikroorganismen zu fressen.

I. Theoretischer Teil.

Innerhalb dieser Anschauung über lokale Immunität baute Besredka eine neue Theorie auf. Ein Schüler Metschnikoffs und durchdrungen von dessen Ideen, bekämpfte er die Lehre von der humoralen Immunität. Nach seiner Ansicht konnte die Immunität eines komplexen Organismus nicht den mehr oder weniger bakteriziden Eigenschaften der Säfte zugeschrieben werden, es mußten vielmehr außer den Leukocyten noch andere Zellen an dem Kampf gegen Infektionen beteiligt sein, die dann dieselbe Bedeutung wie die Leukocyten hätten. Ihn beherrschte die zelluläre Auffassung

soweit, daß er für gewisse Infektionen die Tätigkeit der Antikörper überhaupt bestritt. Seine Versuche mit Milzbrandbazillen an Meerschweinchen führten ihn zu der Auffassung, daß der Milzbrand eine lokale Erkrankung der Haut sei, aus der sich erst sekundär eine Allgemeinerkrankung entwickele. Den Beweis erblickte er darin, daß er durch intrakutane Vaccinierung mit lebenden Bakterien eine vollständige Immunität gegen Milzbrand erzielte, sodaß „man ungestraft jedes beliebige Organ mit diesen Bakterien infizieren konnte". Seine Beobachtungen führten ihn zu ähnlichen Vorstellungen in Bezug auf Staphylokokkenerkrankungen. Aus der Tatsache, daß Furunkel, Karbunkel, Pyodermitiden, Impetigo, Panaritien und ähnliche Affektionen in der Haut lokalisiert sind, folgerte er die elektive Affinität der Staphylokokken zur Haut und zeigte durch seine Versuche an Meerschweinchen, daß durch Applikation von abgetöteten Staphylokokkenkulturen oder Kulturfiltraten auf die enthaarte Haut diese Tiere gegen Staphylokokkeninvasion geschützt waren. Schließlich lieferten ihm klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen den Beweis, daß dieselbe elektive Affinität zur Darmwand für Choleravibrionen, Typhus- und Ruhrbazillen charakteristisch war. Er fand nämlich, daß „auf welchem Wege diese Vira auch in den Organismus eindringen mögen — intravenös, intraperitoneal oder subkutan — das Endresultat immer dasselbe bleibt: Das Maximum der Reaktion im anatomischen als auch im bazillären Sinne wird sich bestimmt im Darm abspielen. Intravenös oder subkutan injizierte Ruhrbazillen werden bei der Autopsie weder im Blut und in der Milz noch in Leber und Urin gefunden, nur im Darm und in der Gallenblase sind sie in der Regel reichlich vorhanden". Auch hier beschreibt er, daß es ihm gelang, durch Verfütterung abgetöteter Ruhrbazillen die Versuchstiere gegen Infektion lebender Erreger zu immunisieren. Nach Besredkas Ansicht sind also infolge der elektiven Affinität der Bakterien zu bestimmten Organen oder Zellkomplexen diese der Sitz der Infektionen und daher auch allein imstande, Immunität zu verleihen, die zunächst eine rein lokale ist und erst sekundär zur allgemeinen wird dadurch, daß der ganze Organismus nach Immunisierung der Träger der Infektion refraktär geworden ist und nunmehr die übrigen Organe gegen die Bazillen geschützt sind, ohne daß eine Beteiligung von Antikörpern dabei eine Rolle spielt. Wie bereits erwähnt, hatte sich Besredka bei der Immunisierung prophylaktisch des entsprechenden Kulturfiltrats oder Vaccins mit Erfolg bedient. Wenngleich die wachstumshemmende Wirkung älterer Kulturen oder ihrer Filtrate seit langem bekannt war, so hatte die Forschung nach der Natur der dabei wirksamen Kräfte keine einheitlichen Ergebnisse erzielen können. Während Oebius, Manteuffel, Rolly, Gotschlich, Rubner das Absterben in der alternden Kultur als Folge der Erschöpfung des Nährbodens ansahen, führten Conradi, Kurpjuweit, Berdnikow, Schmidt die Wachstumshemmung auf die schädigende Wirkung der Stoffwechselprodukte zurück, deren Natur aber nach den Ansichten verschiedener Autoren eine verschiedene ist; oft handelt es sich um schädliche Aende-

rungen des Nährsubstrats, die dann durch Neutralisation wieder rückgängig gemacht werden können, in anderen Fällen sind die antagonistisch wirkenden Kräfte thermolabil, das heißt bei Temperaturen von 60° zerstörbar. (Eiykmann, Conradi, Kurpjuweit.) Die Erforschung dieses Phänomens gewann nun durch die Arbeiten Besredkas besonderes Interesse, indem er aus seinen Befunden die Theorie des Antivirus herleitete. Nach seiner Ansicht ist die Wachstumshemmung durch eine Substanz im Filtrat bedingt, deren Wirkung eine rein spezifische gegenüber der Spezies von Mikroben ist, die zur Herstellung der Kulturfiltrate verwandt worden sind. Zwischen diesen Erscheinungen der spezifischen Hemmung in vitro und der bereits oben erwähnten Fähigkeit dieser Filtrate, Immunität zu erzeugen, glaubte er einen ursächlichen Zusammenhang zu erkennen und prägte für das nach seiner Ansicht diese Wirkungen hervorrufende Agens den Namen Antivirus. Diese Bezeichnung wurde bewußt von ihm gewählt, da sie den Antagonismus des Stoffwechselprodukts gegenüber dem Virus als dem krankmachenden Agens andeuten sollte. Außer diesen Eigenschaften der Spezifität und der lokal immunisierenden direkten Wirkung, die die Grundpfeiler seiner Theorie bilden, ist das Antivirus gekennzeichnet durch Thermostabilität und lange Haltbarkeit, Eigenschaften, die mehr von praktischer Bedeutung sind. Obschon die Spezifität der hemmenden Wirkung des Antivirus einen bedeutenden Faktor seiner Theorie bildet, schreibt er der Beeinträchtigung des Mikrobenwachstums bei der Immunisierung nur sekundäre Bedeutung zu. Ueber die sich hierbei abspielenden Vorgänge äußert er sich in seiner Antivirustherapie: „Wirkt ein lokal appliziertes Antivirus auf das infizierte Gewebe in dem Sinne, daß es die pathogenen Eigenschaften des Virus herabsetzt, so ist der Enderfolg, der wohl von Niemandem bestritten werden kann, keineswegs nur der hemmenden Wirkung der Antivira zuzuschreiben. Diese Wirkung hat ihre besondere Bedeutung: Wahrscheinlich bringt sie das Wuchern der Mikroben im Krankheitsherd zum Stillstand, aber hauptsächlich trägt sie dazu bei, daß der Organismus vermittels der Antivirusabsorption durch die rezeptiven Zellen sich von den pathogenen Mikroben befreien kann. Sind diese Zellen der Rezeptivität beraubt, so tritt keine Reaktion zwischen ihnen und dem entsprechenden Virus ein. Das Virus verwandelt sich vielmehr für die Zellen zu einem einfachen Saprophyten. Die weißen Blutkörperchen nehmen ihre Tätigkeit als Phagocyten wieder auf, säubern und sterilisieren auf diese Weise den infizierten Herd".

Daß eine Lehre, die in mancher Beziehung Eigendeutungen unterlegen war, zur Kritik in der bakteriologischen Welt herausforderte, war klar. Während ein Teil der Autoren wie Brocq-Rousseu und Urbain, Lehndorff, Brumlik u. a. sich hauptsächlich auf Grund praktischer Impfversuche zu seiner Idee bekannten, lehnte die größere Mehrheit auf Grund der abweichenden Ergebnisse bei ihren in vitro und vivo angestellten Versuchen sie jedenfalls in ihrem Anspruch auf Allgemeingültigkeit ab. Lange's und Yoschioka's Untersuchungen, bei denen Mäuse und Meer-

schweinchen mit Mäusetyphusbazillen gefüttert wurden, ergaben, daß die Keime nicht nur im Darm, sondern auch in anderen Organen nachgewiesen werden konnten.

Nach Sobernheim siedeln sich parenteral injizierte Typhusbazillen bei Meerschweinchen keineswegs besonders rasch und zahlreich in der Darmschleimhaut an, vielmehr enthalten andere Organe zu gleichen Zeiten stets ungefähr ebenso viele Bakterien. Basset hat bei seinen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen festgestellt, daß das subkutane Bindegewebe die höchste Empfänglichkeit für Infektion mit Milzbrandbazillen gezeigt hat. Außerdem haben Combiesco, Bachmann, Beltrami und Romat den Beweis erbracht, daß auch bei völliger Vermeidung einer Hautläsion eine Milzbrandinfektion von empfänglichen Tieren wie Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen wohl möglich ist.

Experimente von Sobernheim und Murata führten zu dem Ergebnis, daß man mit einer virulenten Milzbrandkultur Meerschweinchen nicht nur kutan sondern auch subkutan, intramuskulär, intravenös, intraperitonal und stomachal infizieren kann und daß zur Erzeugung von Milzbrand eine primäre Infektion der Haut durchaus nicht erforderlich ist. Allerdings unterliegt die Dosis letalis minima einer virulenten Milzbrandkultur je nach der Applikationsweise weitgehenden Schwankungen. Am günstigsten war die intramuskuläre Injektion, fast ebenso gut die subkutane weniger die intrakutane; die intravenöse und intraperitoneale erforderten eine wesentlich stärkere Injektion.

Das Gesamtresultat von Tada's Versuchen über Milzbrandimmunität läßt sich dahin zusammenfassen, daß die Immunisierung von Meerschweinchen gegen eine Infektion mit virulenter Milzbrandkultur in 50% der Fälle gelang, wobei es keinen Unterschied machte, ob die Vorbehandlung der Tiere auf subkutanem, kutanem oder intramuskulärem Weg erfolgte. Auch wenn jede Hautinfektion bei der Injektion der abgeschwächten Kultur vermieden wurde, konnten genau die gleichen Erfolge erzielt werden wie mit der rein kutanen Immunisierung. Eine Stütze für die Auffassung, daß die Milzbrandimmunität immer nur auf der Grundlage einer vorausgegangenen Hautinfektion sich entwickeln könne, bringen die Experimente nicht. Sie sprechen vielmehr nicht für eine bevorzugte Stellung des Hautorgans und zeigen, daß die Milzbrandimmunität in ihrer Entwicklung unabhängig ist von einer direkten Verimpfung in die Haut.

Reiter und Kurokawa stellten in ihren Versuchen mit Mäusetyphusbazillen, Strepto- und Staphylokokken fest, daß sich mit abgetöteten Kulturen und Impfstoffen aus Filtraten peroral und perkutan eine absolute Immunität gegen eine bestimmte Infektionsdosis erreichen läßt, die zu einer relativen Immunität herabsinkt, wenn die Infektionsdosis gewisse Grenzen überschreitet. In allen Fällen erwies sich der perkutane Weg als der geeignetere, was bei der Mäusetyphusinfektion besonders bemerkenswert ist im Hinblick auf die Ansicht Besredka's und seiner Anhänger über die Exi-

stenz einer sogenannten lokalen Immunität der Darmschleimhaut. Die Versuche mit Strepto- und Staphylokokkeninfektionen lieferten den Beweis, daß, obschon die Ueberlegenheit des perkutanen Weges über den peroalen feststeht, die Haut als alleiniger Träger der Immunität nicht in Frage kommt.

Diese angeführten Versuchsergebnisse zeigen, daß eine elektive Affinität der Vira wie der Antivira, aus deren Vorhandensein Besredka die lokal immunisierende Wirkung der Antivira theoretisch herleitete, in dem Umfange, wie sie Besredka für die in den Kreis seiner Untersuchungen gezogenen Infektionskrankheiten bewiesen zu haben glaubte, nicht besteht. Ebensowenig hielt seine These von der Spezifität der Filtrate in ihrer Wachstumshemmung der Bakterien in vitro als auch in ihrer Wirkung beim Immunisationsprozeß einer Nachprüfung stand. Während Piorkowski und Bonin in ihren Versuchen mit Staphylokokken und Kolistämmen in vitro spezifische Wirkung feststellten, geht Eiykmann's Ansicht dahin, daß die antagonistische Wirkung der Filtrate eine elektive in sofern ist, als arteigene Bakterien stärker gehemmt werden als andere namentlich auch verwandte Arten. Indes gibt es nach ihm auch viele Ausnahmen, indem fremde Arten ebenso stark gehemmt werden wie die eigene Art. Barg's Versuche mit Staphylokokken-, Streptokokken und Kolifiltraten lassen eindeutig erkennen, daß sie nicht in den Rahmen der absoluten Spezifität der Filtrate hineinpassen, da nicht nur die heterologen Stämme nicht besser wuchsen als die homologen, sondern in den Kolifiltraten die Typhus- und Paratyphus-A-Stämme viel schwächeres Wachstum zeigten als die Kolistämme. Diese Ergebnisse mit Kolifiltraten stimmen mit den Angaben Berdnikow's überein, der bei etwas anderer Methodik mit denselben Bakterien arbeitete. Schaefer spricht den Filtraten nicht eine gewisse Schädigungskraft, wohl aber spezifische Wirkung ab. Lange ist auf Grund seiner Versuche zu der Ueberzeugung gekommen, daß die Behauptung Besredka's, die Kulturfiltrate übten in vitro eine spezifische Entwicklungshemmung aus, nur bis zu einem gewissen Grade richtig ist, und macht sie von der PH-Konzentration abhängig. In neuerer Zeit ist auch Cramer, die in ihrer Inauguraldissertation das Ergebnis der Wirkung einer großen Zahl von Filtraten auf über 40 verschiedene Streptokokkenarten niedergelegt hat, in Bezug auf Spezifität in vitro zu einem ablehnenden Standpunkt gekommen.

Barg kommt auch bei seinen Immunisierungsversuchen zu dem Ergebnis einer nicht spezifischen Wirkung der Filtrate. Seine Parallelversuche mit gewöhnlicher Bouillon unterschieden sich in ihrem Wirkungsgrad in nichts von dem der Filtrate. Nach Lange's Ansicht ist „die Behandlung mit Filtraten eine unspezifische Reizbehandlung und es geht in den Krankheitsherden grundsätzlich nichts anderes vor sich wie bei der sogenannten Proteinkörpertherapie, zumal wenn diese intrakutan vorgenommen wird, wie ferner bei der örtlichen Anwendung von Umschlägen mit Alkohol, essigsaurer Tonerde usw. Worauf hierbei die Schutz- und Heilwir-

kung zurückzuführen ist, ist unbekannt. Neben den natürlichen Abwehrfunktionen von Blut und Lymphe kommen wahrscheinlich auch Leistungen der Zellen der Haut oder anderer lokal behandelter Organe in Frage". Für die Annahme einer unspezifischen Resistenzsteigerung sprechen seines Erachtens der Grad, die Zeitdauer und die örtliche Bedingtheit des Impfschutzes, vor allem aber die Vergleichsversuche mit artfremdem Serum und Pferdefleischbouillon, mit denen die gleichen Ergebnisse wie mit Eigenkulturfiltraten erzielt wurden. Außer Miller, der den Standpunkt Lange's teilt, seien hier noch Louros und Gaeßler erwähnt, die bei der Prüfung von Streptokokkenfiltraten nach Besredka auf Spezifität nicht nur in vitro zu einem negativen Resultat kamen, sondern auch auf Grund ihrer Versuche am lebenden Tier, der Maus, die lokal immunisatorische Fähigkeit des Filtrats ablehnten, da die Vorbehandlung der Tiere mit Normalbouillon, verglichen mit der Verwendung von Filtraten, zu gleichen Ergebnissen führten. Sie schlossen daraus, daß es sich bei der Beeinflussung der Lebensdauer nicht um einen durch das Anitivirus auslösbaren lokalimmunisatorischen Vorgang sondern um eine unspezifische Leistungssteigerung des Organismus handelt, wie sie von der Proteinkörpertheorie bekannt ist.

Wenn wir uns nun die Schlußfolgerungen der angeführten Autoren zu eigen machen, daß die günstigen Wirkungen der Filtrate, die bei aller Ablehnung der Spezifität nicht bestritten werden konnten, unspezfischer Art sind, so ist es berechtigt, weitere Versuche in der Richtung anzustellen, welch unspezifische Hilfsmittel bestimmte Krankheitsprozesse zu beeinflussen vermögen. Man könnte auf dem Gebiet der Stomatologie also wie Besredka bereits früher Versuche mit entweder Eigenkultur- oder Fremdkulturfiltraten als Behandlungsmittel vornehmen. In nachfolgenden Versuchen haben wir den letzten Weg gewählt und einige Fremdkulturfiltrate zunächst in vitro in ihrer Wirkung auf vorwiegend Mundbakterien untersucht.

II. Praktischer Teil.

A. Gewinnung und Diagnostik der Mundkeime.

Bei den der Antiviruswirkung ausgesetzten Bakterien handelt es sich bei unseren Versuchen um Sonne-Kruse-bazillen, echte Ruhrbazillen, Pseudodiphtheriebazillen, Streptokokkus pyogenes und drei Arten von Mundkokken. Die letzteren wurden aus dem sanierten Munde eines Gesunden vermittels Spülung mit 50 cbcm physiologischer Kochsalzlösung und weiterer 5000facher Verdünnung auf 15—20% Aszitesagar gewonnen. Nach Ueberimpfung einer Reihe einzelner Kolonien auf Aszitesplatten wurden zur weiteren Benutzung 3 Arten bläulich durchschimmernder, mehr oder weniger dürftig wuchernder Kolonien als Reinkulturen gewonnen und dann vorwiegend auf Hammelblutplatten bis zum Abschluß der Versuche weiter gezüchtet. Eine anschließend mikroskopische Untersuchung ließ grampositive Kokken erkennen, deren morphologisches Bild verschiedenartig war. Keim I zeigte ziemlich große, flammenförmige Kokken mit großenteils langgezogenen und weniger gewundenen Ketten, Keim II vorwiegend Diplokokken von kleineren Dimensionen der einzelnen Glieder, während Keim III durch seine winzige Größe — sie betrug etwa $^1/_3$—$^1/_4$ der Größe von Keim I — und seine vielgliedrigen und stark gewundenen Ketten charakterisiert war. Die Lagerung und Form der Kokken zeigte sich im Verlauf einer mehrere Monate langen Züchtung als wenig konstant. Schon nach einiger Ueberimpfung hatte Keim I ganz runde Form angenommen und die Lagerung in Trauben hätte leicht zur Diagnose auf Staphylokokken verleiten können. Auch Keim II hatte seine Form im selben Sinne verändert, während Keim III ohne Veränderung der Glieder kurze Ketten bildete. Erst nach Passage über Levinthalbouillon ergaben die Abstriche der ersten Plattenbeimpfung das Bild der charakteristischen Ausgangsformen. Da aber die Morphologie allein kein Kriterium für die individuellen Eigenschaften der Bakterien bietet, sodaß es unmöglich ist, sie ohne weiteres in bisher zur Systematik gebräuchliche Einteilungsschemen einzuordnen, wurden sie weiterhin auf ihr biologisches, serologisches und pathogenes Verhalten geprüft und das Ergebnis in folgender Tabelle niedergelegt.

Prüfung auf	Keim I	Keim II	Keim III
Hammelblutplatte:	dunkle Kolonien, mittleres Wachstum, grünl. Verfärbg., wechselnde Hämolyse	dasselbe wie I, aber spärliches Wachstum	dasselbe wie II
Kochblutplatte:	Gelbfärbung	Gelbfärbung	Grünfärbung
Traubenzucker-Blutplatte:	mittl. Wachstum u. wechselnde Hämolyse	spärl. Wachstum sonst wie I	dasselbe wie II
Menschenblutplatte:	weißl. Kolonien, keine Hämolyse	dasselbe wie I	dasselbe wie II
Ascitesagar:	unregelmäßig geformte Kolonien mit ausgezogenen Ecken	glattrandige, dunkle Kolonien	unregelmäßig geformte, ganz kleine Kolonien mit ausgezogenen Ekken
Levinthalbouillon:	flockiges Wachst. mit Bodensatz	diff. Wachstum	kleinflockiges Wachstum
Endoagar:	kein Wachstum	kein Wachstum	kein Wachstum
Lackmusmilch:	früh einsetzende starke Rötung u. Gerinnung, starke Molkenbildung	dasselbe wie I, aber schwache Molkenbildung	bläulich-rote Färbung
Aeskulinbouillon:	Aufspaltung in allen Versuchen	reaktionslos	teilw. Aufspaltg. vorw. reaktionsl.
Hitzeresistenz ½ Std. 60°	Platte nach sofortiger Ueberimpfung steril	wie I	wie I
Galleresistenz:	resistent n. 24 Std.	wie I	wie I
Mäusepathogenität:	nicht pathogen	wie I	wie I
Serologisches Verhalten:	wegen Spontanagglutination erfolglos.	wie I	wie I

Zur Erklärung des teilweise wechselvollen Verhaltens sei erwähnt, daß die gemachten Versuche sich über einen Zeitraum von mehreren Monaten erstrecken und jeder Versuch 3—5 mal vorgenommen wurde. Wenn Benthin die Ansicht vertritt, daß die Abschwächung oder der Verlust der Hämolyse temporär und als Hemmung einer Eigenschaft aufzufassen ist, die durch das Nährsubstrat bedingt ist, eine Ansicht, die sich mit der von Jötten und Wirth deckt, so können unsere Versuche diesen Standpunkt nur bestätigen, da das wechselvolle innerhalb der 3 Keimarten gleichmäßig veränderte Hämolysierungsvermögen sehr wahrscheinlich auf den verschiedenen Blutgehalt zurückzuführen war, der zwischen 5 bis 10% schwankte. Immerhin hätten die Hämolyse und die Kettenbildung auf hämolytische Streptokokken schließen lassen können, wo-

gegen allerdings die Gelb- oder Grünfärbung der Kochblutplatte sprach. Diese letzte Eigenschaft hätte wiederum Pneumokokken oder Enterokokken vermuten lassen können. Daß wir es nicht mit der ersteren Art zu tun hatten, zeigte vor allem des Verhalten bei der Prüfung auf Galleresistenz, Pathogenität und das serologische Verhalten. Besonders die Untersuchung der Galleresistenz und des serologischen Verhaltens erwies ihre differentialdiagnostische Bedeutung zur Abgrenzung unserer Keime von Pneumokokken, da alle 5 Versuche stets das gleiche Bild ergaben, nämlich bei den zu Vergleichsversuchen benutzten Pneumokokken Auflösung in Galle nach 2 Stunden und gute Agglutination mit Serum Typ I und zwar mit abgeschwächter Tendenz bei 25,50 u. 100facher Verdünnung; bei unseren Keimen dagegen keine Auflösung in Galle bis nach 24 Stunden und Spontanagglutination. Ebensowenig wie Pneumokokken kommen reine Enterokokken in Frage, obschon bei Keim I das Aeskulinaufspaltungsvermögen dafür spricht. Demgegenüber stehen das mäßige Wachstum auf den verschiedenen Nährböden, das Nichtangehen auf Endoagar, das nach Yoschihara wichtig ist zur Unterscheidung von den auf diesem Nährboden gut wachsenden Enterokokken und schließlich die Prüfung auf Hitzeresistenz einer solchen Diagnose entgegen. Es kann im Rahmen unserer Arbeit nicht unsere Aufgabe sein, Stellung zu den auseinandergehenden Ansichten der verschiedenen Autoren zu nehmen, ob, wie Morgenroth und seine Schule lehren, die Streptokokken als verschiedene Erscheinungsformen eines und desselben Erregers aufzufassen oder verschiedene Arten mit eigenen biologischen Merkmalen sind (Wirth, Heim, Meyer). Einem praktischen Bedürfnis entsprechend haben wir die untersuchten Keime unter Berücksichtigung der mancherlei Variationen im Verlauf der langen Züchtung und nach Abtrennung von den hämolytischen Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken als grüne Mundstreptokokken bezeichnet, von denen Keim I sich mehr dem Enterokokkus, Keim II dem Pneumokokkus nähert, während Keim III als Streptokokkus longissimus anzusprechen wäre.

B. Versuche mit Filtraten.

Zur Erprobung der Antiviruswirkung wurden benutzt: Pyocaneus- und Kolifiltrat und eine nach Besredka hergestellte flüssige „polyvalente Staphylokokkenvaccine", die in der medizinischen Praxis unter dem Namen „Antipiol" angewandt wird.

1. Herstellung der Filtrate und der Keimaufschwemmung.

Die Herstellung der Filtrate ging in der Weise vor sich, daß gewöhnliche mit den entsprechenden Keimen beimpfte Bouillon — es handelte sich um 4 Oesen in 200 cbcm — zunächst 14 Tage lang bebrütet wurde. Die sich daran anschließende Keimfreimachung der Bouillonkulturen ließ sich bei der Kolibouillonkultur mittels Berke-

feldfilter leicht bewerkstelligen, nicht dagegen bei der Pyocyaneusbouillonkultur, die nach 14 Tagen stark schleimige, fadenziehende Eigenschaft angenommen hatte. Die 14-tägige Kultur wurde daher in den Eisschrank gestellt und eine Absenkung resp. teilweise Lösung der Schleimmassen abgewartet. Nach etwa 6 Wochen wurde diese Pyocyaneuskultur dann zentrifugiert und das Obenstehende ebenfalls durch Berkefeldfilter keimfrei gemacht. Neben dieser 14tägigen wurde dann noch eine weitere 2tägige Pyocyaneusbouillonkultur angesetzt, bei der die Filtration sofort im Anschluß an die Züchtung noch gut möglich war. Die Abfüllung der keimfreien Filtrate geschah in einzelne sterile Röhrchen, und jedes Röhrchen wurde auf Keimfreiheit hin geprüft. Die Hälfte der Röhrchen wurde außerdem 2 Std. lang auf 60° erhitzt, um später die Wirkung der erhitzten Filtrate mit derjenigen der unerhitzten vergleichen zu können. Sodann wurden die Röhrchen insgesamt zur Erhaltung der Sterilität paraffiniert und unter Abschluß von Wärme und Licht bis zur jedesmaligen Verwendung aufbewahrt. Das Antipiol konnte ohne weitere Vorbehandlung als Filtrat verwendet werden. Die für die Versuche bestimmten Keime wurden auf Hammelblutplatten gezüchtet und von der 24 Std. bebrüteten Kultur je 1 Oese in Levinthalbouillon geimpft. Es ist hier nicht die Levinthalbouillon in üblicher Zubereitung gemeint, sondern der Nährboden aus Fleisch, bei dessen Herstellung folgende 3 Faktoren berücksichtigt werden: „Tryptische Andauung, Kochextraktion in alkalischer Reaktion und Erhaltung der wachstumsfördernden Stoffe durch kurze Erhitzung", also eine eiweißangereicherte Bouillon, die die besten Wachstumsbedingungen für die sonst sehr spärlich gedeihenden Mundstreptokokken bietet, sodaß die Wachstumsunterschiede zwischen dieser Gruppe und den übrigen Keimen sich wesentlich verringerten. Nach 24stündiger Bebrütung wurden sie anschließend der Wirkung des Filtrats ausgesetzt unter Beobachtung folgender Methode.

2. Versuchsmethodik.

Je 0,1 cbcm der Bouillonkultur wurde in 5 cbcm sterilen Filtrats gebracht und in den Brutschrank bei 37° gestellt. Nach 5, 10, 24 Std. wurden je 5 Oesen dieser Mischung in 5 cbcm Levinthalbouillon geimpft und die Röhrchen weiter bei Bruttemperatur gehalten bis 48 Std. nach Beimpfung des Filtrats. Die Beobachtung der Röhrchen ließ die Ergebnisse der Filtratwirkung in den einzelnen Etappen nur oberflächlich erkennen, ja die Feststellung nach dem Grade der Trübung hätte in manchen Fällen zu groben Fehlschlüssen verleiten können, da mit Verunreinigungen gerechnet werden mußte. Daher wurden abgesehen von der Ablesung des Trübungsgrades jeweils von den Ansätzen noch Ausstriche auf Blutplatten vorgenommen. Die folgenden Tabellen zeigen die Wirkung der Filtrate auf die oben erwähnten Mundbakterien, sowie auf Streptokokken und Pseudodiphtheriebazillen.

Tabelle II.

Bakt.	L.B.K. I		L.B.K. II		Koli-Filtrat I		Koli-Filtrat II		5 Stunden I		5 Stunden II		10 Stunden I		10 Stunden II		24 Stunden I		24 Stunden II	
Strept.-pyog.	d		d		fl		fl		B b.A d		B b.A d		B b.A d		B b.A d		B b.A d		B b.A d	
Mund-strept.I	B fl	b.A	fl		k		k		k		k		k		k		k		k	
„ II	d		d		k		k		d		d		d		d		d		k	
„ III	fl		fl		k		k		fl		fl		fl		fl		k		k	
Pseudo-Di-Baz.	d		d		d		d		d		d		d		d		d		d	
					e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u

Zeichenerklärung: I = 1. Versuch, II = 2. Versuch nach etwa 3 Monaten,
B = Bodensatz, b.A = beim Aufschütteln,
d = diffus, k = klar, fl = flockig,
e = rhitzt, u = unerhitzt.

Bakt.	5 Std. I		5 Std. II		10 Std. I		10 Std. II		24 Std. I		24 Std. II	
Strept. pyog.	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±
Mundstrept. I	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ II	±	±	±	±	+	+	±	±	+	+	—	±
„ III	±	±	+	±	+	+	±	±	—	—	—	—
Pseudo-Di.-Baz.	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±
	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u

+ = starkes Wachstum, + = schwaches Wachstum, ± = spärliches Wachstum, — = kein Wachstum. Die Wachstumsbezeichnungen sind relativ aufzufassen und gelten nur in Beziehung auf die Wachstumsstärke der genannten Keime auf Blutplatten überhaupt.

Tabelle III.

Bakt.	L.B.K. I		L.B.K. II		48 stündig. Pyocyan.-Filtr. I		48 stündig. Pyocyan.-Filtr. II		5 Std. I		5 Std. II		10 Std. I		10 Std. II		24 Std. I		24 Std. II	
Strept.-pyog.	B d	b.A	d		B d	b.A	d	b.A	B d	b.A	d	b.A	B d	b.A	d	b.A	B d	b.A	d	b.A
M.-Str. I	fl		fl		k		k		k		k		k		k		k		k	
„ II	d		d		k		d		d		d		d		k		d		k	
„ III	fl		fl		k		k		fl		fl		k		k		k		k	
Pseudo-Di-Baz.	d		d		d		d		d		d		d		d		d		d	
					e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u

Bakt.	5 Std. I		5 Std. II		10 Std. I		10 Std. II		24 Std. I		24 Std. II	
	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u
Strept. pyog.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Mundstrept. I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ II	±	±	—	+	+	+	—	—	±	+	—	+
„ III	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pseudo-Di.-Baz.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

Tabelle IV.

Bakt.	L.B.K.		Pyocyan.Filtr. I		Pyocyan.Filtr. II		5 Std. I		5 Std. II		10 Std. I		10 Std. II		24 Std. I		24 Std. II	
	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u
Strept.-pyog.	B d	b.A d	b.A d	b.A d	b.A d	b.A d	B d	b.A d	B d	b.A d	B d	b.A d	B d	b.A d	B d	b.A d	B d	b.A d
M.strept.I	fl	fl	k	k	k	k	k	fl	k	fl	k	k	k	fl	k	k	k	k
„ II	d	d	k	k	k	k	d	d	d	d	d	d	d	d	k	k	d	d
„ III	fl	fl	k	k	k	k	fl	fl	fl	fl	fl	fl	fl	fl	k	k	k	k
Pseudo-Di-Baz.	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d

Bakt.	5 Std. I		5 Std. II		10 Std. I		10 Std. II		24 Std. I		24 Std. II	
	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u	e	u
Strept. pyog.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Mundstrept. I	—	±	—	+	—	—	—	±	—	—	—	—
„ II	±	—	+	±	+	+	+	+	—	—	+	±
„ III	+	+	+	+	±	±	+	+	—	+	—	—
Pseudo-Di.-Baz.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

Bakt.	L.B.K. I	L.B.K. II	Antipiol I	Antipiol II	5 Std. I	5 Std. II	10 Std. I	10 Std. II	24 Std. I	24 Std. II
Strept. pyog.	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d
Mundstrept. I	B fl	b.A fl	B fl	b.A fl	B fl	b.A fl	B fl	b.A fl	B fl	b.A fl
„ II	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d
„ III	fl	fl	fl	fl	fl	fl	fl	fl	fl	fl
Pseudo-Di-Baz.	d	d	d	d	d	d	d	d	d	d

Bakt.	5 Std. I	5 Std. II	10 Std. I	10 Std. II	24 Std. I	24 Std. II
Strept. pyog.	±	±	±	±	±	±
Mundstrept. I	±	±	+	±	±	±
„ II	±	±	±	±	±	±
„ III	±	+	±	±	±	+
Pseudo-Di-Baz.	±	±	±	±	±	±

3. Besprechung der Ergebnisse.

Die Wirkung der benutzten Filtrate läßt aus den Tabellen klar eine Sonderstellung des Antipiol erkennen. Während die wachstumshemmende Wirkung des Pyocyaneus- und Kolifiltrats besonders bei den Mundstreptokokken in Erscheinung trat, war das Wachstum aller Keime auch noch nach 24stündiger Einwirkung des Antipiol in keiner Weise nachteilig beeinflußt worden. Es trat vielmehr das Phänomen einer wachstumsfördernden Wirkung auf wie ein Vergleich mit dem Kontrollröhrchen ergab, übrigens eine Erscheinung, wie sie auch von Schaefer berichtet wird, der beim Zusammenbringen eines Staphylokokkenimpfstoffes mit lebenden Keimen eines anderen Stammes, allerdings derselben Art, eine vermehrungsbeschleunigende Wirkung fand, während der gleiche Impfstoff auf Koli hemmend wirkte. Auch Olitzki hält eine solche Wirkung für möglich. Er vertritt mit Schaefer und Cramer die Ansicht, daß die hemmende Kraft der Filtrate von dem Grade der Konzentration der schädigenden Substanz abhängig ist, sodaß je nach dem Grade der Verdünnung des Filtrats mit Bouillon die hemmende Wirkung vermindert wird. Er geht in seinen Folgerungen soweit, anzunehmen, daß die baktericide Wirkung eines konzentrierten Filtrats nach einer gewissen Verdünnung in eine wachstumsfördernde umschlagen könnte. Weichardt, der zwecks Erforschung dieses Phänomens Versuche mit Staphylokokkenantivirus anstellte, fand, daß dieses bei richtiger Verdünnung stark das Streptokokken- und Diphtheriebazillenwachstum anregende Eiweißspaltprodukte enthielt und erklärt dieses verschiedene Verhalten, nämlich Anregung in kleinen und Lähmung in großen Dosen, als charakteristisch für die Unspezifität derartiger Gemische von Spaltprodukten. Wegen des zweifelhaften einer richtigen Dosierung schätzt er auch den therapeutischen Wert der Filtrate geringer ein als den spezifischer Serumstoffe oder Chemotherapeutika. Jedenfalls ergibt sich, daß, wenn man die Antivirustheorie vom Gesichtswinkel einer Hemmungswirkung auf die einzelnen Keime auffaßt, nur ganz bestimmte Filtrate und diese in nicht allzu hohem Maße geeignet sind, eine Wachstumshemmung der einzelnen Keime zu bewirken, ja, daß wir sogar damit rechnen müssen, daß schwach wirksame Filtrate fördernd auf die Vermehrung wirken. Aus dieser verschiedenartigen Wirkung ergibt sich wiederum besonders für die therapeutische Verwendung die Notwendigkeit der Wirkungsprüfung einer möglichst großen Zahl von Filtraten auf die verschiedensten Bakterienarten, um einer wahllosen Anwendung vorzubeugen und die Antivirustheorie nicht irrtümlicherweise zu diskreditieren, vorausgesetzt natürlich, daß das wachstumshemmende Moment einen wesentlichen Faktor bei der Therapie bildet. Aus der Literatur sind keine Versuche über Wirkung des Antipiol bekannt, die zum Vergleich mit den unserigen dienen könnten. Nicht im Einklang stehen unsere Ergebnisse bezüglich des Streptokokkus pyogenes mit denen von Barg, der in seinen Versuchen wohl ein gu-

tes Wachstum von Staphylokokken in Streptokokkenfiltraten feststellte, ein umgekehrtes Verhältnis dagegen nicht beobachtete. Im Gegensatz zu diesem Autor zeigten die Versuche Cramer's bei allen hämolytischen Streptokokken in Staphylokokkenfiltraten gutes Wachstum.

Die Wirkung der Pyocyaneus- und Kolifiltrate ergab, von geringen qualitativen Unterschieden abgesehen, stets das gleiche Bild, ein gutes Fortkommen von Kruse-Sonne, echter Ruhr, Streptokokkus pyogenes und Pseudodiphtheriebazillen und stark hemmende Wirkung bei den Mundkeimen. Ein erkennbarer Unterschied in der Wirkungskraft beider Filtrate, wie er von Cramer gefunden wurde, konnte nicht festgestellt werden. Der Grund für die verschiedenen Ergebnisse mag einmal in der ungleichen Bebrütungsdauer des Pyocyaneusfiltrats zu suchen sein und auch durch die von ihr angewandte Methode der Keimzählung erklärt werden, die in manchen Fällen exaktere Ergebnisse liefert. Dem ersten Umstand mag es auch zuzuschreiben sein, daß in unseren Versuchen der Streptokokkus pyogenes noch nach 24 Std. keine Wachstumshemmung erfahren hatte. In diesem unterschiedlichen Verhalten der verschiedenen Keimarten gegenüber den oben erwähnten Filtraten erblicken wir eine Bestätigung der Ansicht Schilling's und Califano's, daß nämlich die Filtratwirkung in der Existenz hemmender Stoffe zu suchen ist, auf die die Bakterien je nach dem Grade ihrer Empfindlichkeit reagieren. Auch Besredka vertritt im Allgemeinen dieselbe Ansicht, weicht aber insofern von ihr ab, als er an der Spezifität der Filtratwirkung festhält, d. h. diejenige Keimart erfährt unter allen Umständen die stärkste Hemmung, aus der das Filtrat hergestellt ist. Uebrigens hat sich die unterschiedliche Empfindlichkeit bei allen Versuchen mit Ausnahme des Antipiol als konstant erwiesen, sodaß innerhalb der Streptokokkenart eine deutliche Scheidung des Streptokokkus pyogenes von den grünwachsenden Mundkokken zutage trat. Ebenso augenfällig war die Verschiedenheit der Resistenz gegenüber den hemmenden Faktoren innerhalb der Gruppe der Mundstreptokokken, von denen Keim I schon zu einem frühen Zeitpunkt, bereits nach 5 Std., seine Wachstumsenergien eingebüßt hatte, während diese bei den Keimen II u. III zuweilen noch nach 24 Std. zwar gehemmt aber noch nicht ganz erloschen waren. Diese Verschiedenheit der Wirkung weist daher den Filtraten eine gewisse differentialdiagnostische Bedeutung zu sowohl zur Gruppen- als auch zur Arttrennung.

Was die Frage der Thermostabilität betrifft, so ist die Ansicht von Eiykmann, Conradi und Kurpjuweit, die wachstumshemmenden Autotoxine seien durch Temperaturwirkung von 60° zerstörbar, bereits von Manteuffel widerlegt worden. Auch Louros und Gaeßler sind Verfechter der Hitzebeständigkeit, und Besredka selbst stellte eine Resistenz gegenüber Temperaturen von 100° fest; er leitete gerade aus dieser Eigenschaft eine vereinfachte Herstellungsmethode ab, nach der eine nicht zentrifugierte Kultur, bei 100° sterilisiert, ohne weiteres für lokale Appli-

kation Anwendung findet. Die eigenen Versuche können den Standpunkt der letzten Autoren in soweit bestätigen, als eine zweistündige Erhitzung auf 60° keinerlei Einfluß auf die Wirkung der Filtrate ausübte.

Von den Pyocyaneus-Filtraten waren zwei verschiedene Kulturen, eine 2 und eine 14 Tage lang bebrütete zur Verwendung gekommen, lag doch die Vermutung nahe, daß die letztere infolge einer stärkeren Produktion von antagonistischen Stoffen verstärkte Wirkung zeigen würde. Diese Annahme fand keine Bestätigung. Im Gegenteil ergaben die Versuche eine wenn auch nur wenig bessere Wirkung des ersten Filtrats. Es scheint, daß beim Pyocyaneus-Filtrat das Maximum der Hemmungssubstanzen, die nach Conradi und Kurpjuweit schon von der ersten Stunde ab gebildet werden, schon zu einem frühen Zeitpunkt gebildet ist, oder daß bei weiterer Bildung ein Teil dieser Stoffe an den nun stark auftretenden Schleim so gebunden ist, daß er nicht mit in das Filtrat übergeht. Diese Abhängigkeit der Filtratwirkung von der Bebrütungsdauer, wie sie sich in unseren Versuchen zeigte, berechtigt zu der allgemeinen Schlußfolgerung, daß die Feststellung der günstigsten Bebrütungsdauer der Kulturen zur Herstellung der Filtrate aus den einzelnen Bakterienarten notwendig ist, um einen größtmöglichen Effekt zu erzielen.

Obschon zwischen den ersten Versuchen mit Koli- und Pyocyaneusfiltraten und den später angestellten ein Zeitraum von etwa 3 Monaten lag, war kein Unterschied in der Intensität der Wirkung zu beobachten. Damit dürfte die Haltbarkeit der Filtrate, die ja besonders für die Verwendung als therapeutisches Mittel von Bedeutung ist, für einen längeren Zeitraum erwiesen sein unter Voraussetzung natürlich der bei der Aufbewahrung zu beobachtenden Grundsätze.

Praktische Erwägungen, die sich aus der kritischen Betrachtung der Besredka-Theorie und den eigenen Versuchen ergeben:

Die kritische Betrachtung und die eigenen Versuchsergebnisse haben zu der Erkenntnis geführt, daß die Antivirustheorie im Besredka'schen Sinne nicht aufrecht zu erhalten ist, da die Spezifität wie auch die elektive Wirkung der Filtrate, also die Fundamente seiner Lehre, nicht bestätigt werden konnten. Was aber als bestehend erwiesen wurde, ist die mehr oder weniger wachstumshemmende Wirkung der Filtrate und ein günstiger Einfluß der letzteren auf gewisse Krankheitsprozesse. Mag nun die Existenz des Besredka'schen Antivirus auch noch so problematisch sein, mögen die Vorgänge bei der Wirkung der Filtrate auch noch so wenig geklärt sein, ob Wachstumshemmung, Abschwächung oder Verlust der Virulenz, Steigerung der Phagocytose oder diese Momente insgesamt das wirksame Agens darstellen, die klinischen Erfolge entscheiden schließlich über die Berechtigung der therapeutischen Ver-

wendung der Filtrate. Während nun ihre praktische Anwendung in manchen Regionen des Körpers bei Krankheitsprozessen in Form von Kompressen oder Injektionen ohne weiteres möglich ist, stößt die Antivirustherapie bei Affektionen der Mundhöhle auf große Schwierigkeiten. Abgesehen von der Unmöglichkeit der längeren Einwirkung einer Kompresse und dem Umstand einer dauernden Verdünnung der Vaccine durch den Speichel liegt das Zweifelhafte eines Erfolges in der Unkenntnis der Aetiologie vieler Prozesse auf dem Gebiet der Stomatologie, und die Voraussetzung zu Mißerfolgen besteht ganz besonders dann, wenn die Antivirusbehandlung vom Standpunkt der Spezifität aus vorgenommen wird. Hier seien nur einige Prozesse angeführt, die durch ihr häufiges Auftreten und ihre allgemeine Verbreitung eine besondere Stellung in der Stomatologie einnehmen, die Stomatitis ulcerosa und die Parodontitis, deren frühere übliche Bezeichnung „Alveolarpyorrhoe" als Krankheitsbegriff aufgegeben ist. Bei der ersteren scheiden die symptomatische und chemisch-toxische aus, und nur die akute Infektionskrankheit ist hier von Interesse, insofern, als noch Zweifel über den Erreger bestehen. Von manchen Autoren wird sie als echte Spirochätose angesprochen, dagegen glauben andere aus dem reichlichen Vorkommen von Streptokokken und fusiformen Bazillen diesen eine wichtige Rolle zuweisen zu müssen. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei der Parodontitis. Daß es sich auch hierbei um eine Entzündung bakterieller Art handelt, darüber besteht kaum ein Zweifel, rechnen doch die Amerikaner sie mit zu den Ausgangspunkten für eine lokale Infektion. Auch hier glaubte man, in den Spirochäten in Symbiose mit dem Baz. fusiformis den spezifischen Erreger entdeckt zu haben und ging dazu über, aus diesen Befunden therapeutische Konsequenzen zu ziehen, während die heutige Ansicht mehr dahin neigt, daß die bakterielle Entzündung eine unspezifische ist, bei der die Streptokokken eine größere Rolle spielen mögen und die Spirochäten und der Baz. fusiformis mehr sekundäre Bedeutung haben. Immerhin geht die Ansicht der Stomatologen dahin, daß mehrere Bakterienarten an diesen erwähnten Krankheitsprozessen beteiligt sind, und unter Berücksichtigung dieser Tatsache können die aufsehenerregenden Heilerfolge bei diesen Prozessen mit Vaccinen aus einer Bakterienart seitens einiger Wiener Aerzte und Forscher wie Epstein, Lotheissen, Brumlik, Lehndorff u. a. die Besredka als Kronzeugen für die Richtigkeit seiner Theorie anführt, nur auf eine unspezifische Wirkung zurückgeführt werden. Die richtige Lösung der Frage nach der Wahl des in diesen Fällen anzuwendenden höchst wirksamen Filtrats kann nur durch weitere experimentelle Versuche herbeigeführt werden. Zu gleich würden diese der Feststellung dienen, ob die von Besredka und seinen Anhängern gepriesenen Vorzüge der Filtrate über die bisherigen konservativen Behandlungsmethoden, denen gegenüber besonders die Parodontitis vielfach refraktär bleibt, in Wirklichkeit bestehen.

Schrifttum-Nachweis.

Bachmann, Beltrami, Romat: zitiert nach Sobernheim und Murata: Vergleichende Untersuchungen über die Bedeutung des Infektionsmodus bei der experimentellen Milzbrandinfektion. Z. f. Hyg. 1924. Bd. 103, S. 691.

Bail: zitiert nach Dieudonné-Weichardt: Immunität, Schutzimpfung, Serumtherapie. Leipzig. I. A. Barth 1925.

Barg: Zum Parallelismus der wachstumshemmenden u. immunisierenden Eigenschaften der Filtrate nach Besredka. Z. f. B. O. B. 101. 1927 S. 328.

„ Zur Frage der das Mikrobenwachstum in Bouillonkulturfiltraten hemmenden Faktoren. Z. f. B. O. B. 102, S. 398.

„ Versuche zur Analyse der immunisierenden Wirkung der Streptokokkenfiltrate. Z. f. B. O. B. 108. S. 341.

Basset: Spores pures de la bactéridie de Davaine dans les tissus lésés. Associations mierobiennes. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. Bd. 93. Nr. 19. S. 1517—1519. 1925. Zentrbl. f. d. ges. Hyg. 1926. Bd. 11. S. 340.

Benthin: Beiträge zur Hämolysefrage der Streptokokken. Z. f. B. O. B. 67, S. 83.

Berdnikow: Limite du developpement des Microbes dans les milieux artificiels C. r. Soc. de Biol. 1924. 90. p. 1305. Z. f. B. Abt. I. Ref. Bd. 78, S. 273.

Besredka: Antivirustherapie. Aus dem Franz. ins Deutsche übersetzt v. Dr. med. Fischbein-Barseches.

Besredka et Urbain: Etude sur L'immunité locale. C. r. Soc. de Biol. 1923, 89, p. 506. Z. f. B. Abt. I. Ref. Bd. 76, 1924.

Bieling u. Isaac: Die Bedeutung des Retikuloendothels. Z. f. d. ges. Med. 1922, Bd. 28, S. 180.

Brocq-Rousseu et Urbain: Vaccination du cheval contre le charbon Bacteridien par la voie cutanée. Ann. de l'Institut Pasteur T. 38 1924, p. 268.

Brumlik: zitiert nach Besredka: Antivirustherapie.

Combiesco et Dumitresco: Recherches sur la vaccination anticharbonneuse chez le lapin. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. Bd. 91. N. 25 S. 489—491. 1924. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1925. Bd. 10. S. 104.

Conradi u. Kurpjuweit, zitiert nach Schaefer: Beziehungen zwischen lebenden u. abgetöteten Bakterien. Versuche in vitro. Z. f. B. O. B. 118, S. 388.

Cramer: Zur Biologie u. Einteilung der Streptokokken mit besonderer Berücksichtigung der Antiviruswirkungen. Inauguraldissertation. Aus dem hyg. Inst. der Univ. Münster, Prof. Dr. Jötten 1933.

Dieudonné-Weichardt: Immunität, Schutzimpfung u. Serumtherapie. Leipzig I. A. Barth 1925.

Dold u. Müller: Studien über das sogen. Antivirus nach Besredka bei experimentellen Streptokokkeninfektionen. Z. f. I. Bd. 56, 1928 S. 347.

Epstein: zitiert nach Lange: Experimentelle Erfahrungen mit dem sogen. Antivirus nach Besredka. D. med. W. 1927 Nr. 17 S. 714.

Fiykmann: Ueber thermolabile Stoffwechselprodukte als Ursache der natürlichen Wachstumshemmung der Mikroorganismen. Z. f. B. Abt. I O. B. 37, S. 436. O. B. 41, S. 367 u. 471.

Gotschlich: Rolly: Rübner: zitiert nach Barg: Zur Frage der das Mikrobenwachstum in Bouillonfiltraten hemmenden Faktoren. Zentrbl. f. B. O. B. 102. S. 398.

Gruber: zitiert nach Kraus, Kovacs u. Paltauf: Agglutination u. Agglutinine. Handb. der pathog. Mikroorg. v. Kolle, Kraus und Uhlenhut. Bd. II. 2 S. 987.

Hach u Mellnyk: Studien über Gewebsinfektion u. Gewebsimmunität. Zur Frage der Gewebsimmunität der Haut. Z. f. I. Bd. 54, 1928 S. 269.

Heim u. Schlirf: Was ist es mit der Einheit der Streptokokken? Z. f. B. O. B. 100, S. 24.

Jötten, K. W.: Immunisierung von Schwangeren gegen Streptokokken. Arch. f. Gynäkologie Bd. 107, S. 59.

Kolle u. Prigge: Die Grundlage der Lehre von der erworbenen Immunität. Handb. der pathog. Mikroorg. v. Kolle, Kraus, Uhlenhuth. Bd. I.1 S. 607.

Lange: Experimentelle Erfahrungen mit dem sogen. Antivirus nach Besredka. D. med. W. 1927, Nr. 17, S. 714.

Lauros u. Gaeßler: Experimentelle Untersuchungen über die Existenz des Streptokokkenantivirus nach Besredka. Z. f. B. O. B. 104, S. 356.

Lehndorff, Lotheißen: zitiert nach Lange: Experimentelle Erfahrungen mit dem sog. Antivirus nach Besredka. D. med. W. 1927, Nr. 17. S. 714.

Levinthal: Nährbouillon u. Nähraggar mit verbesserter Fleischausnutzung. Z. f. B. O. B. 121, 1931, S. 513.

Manteufel: Das Problem der Entwicklungshemmung in Bakterienkulturen u. seine Beziehungen zu den Absterbeerscheinungen der Bakterien im Darmkanal. Z. f. Hyg. Bd. 57 1907 S. 337.

Meyer: Ueber hämolytische Enterokokken. Z. f. B. O. B. 99, S. 345.

Miller: Untersuchungen über die sogen. lokale Immunität bei experimenteller Streptokokken- u. Staphylokokkeninfektion der Haut. Z. f. Hyg. Bd. 107, 1927, S. 253.

Neufeld u. Meyer: Ueber die Bedeutung des Reticuloendothels Z. f. Hyg. Bd. 103 1924 S. 595.

Oebius: Ueber spontane Wachstumshemmung der Bakterien auf künstlichen Nährböden. Med. Kl. 1906 S. 598.

Olizki: Ueber die das Ektoplasma schädigenden Substanzen u. ihre Beziehungen zu anderen hemmenden Substanzen im Filtrate alter Kulturen. Z. f. B. O. B. 119, S. 223.

Pfeiffer u. Marx: Die Bildungsstätte der Choleraantikörper. Z. f. Hyg. Bd. 27, 1898, S. 272.

Pfeiffer u. Wassermann: Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Z. f. Hyg. Bd. 14, 1893, S.46

Piorkowski u. Bonnin: zitiert nach Schaefer: Beziehungen zwischen lebenden u. abgetöteten Bakterien. Z. f. B. O. B. 118, S. 388.

Reiter u. Kurokawa: Versuche über perorale u. perkutane Immunisierung. Kl. W. 1926. No. 17, S. 744.

Schaefer: Beziehungen zwischen lebenden u. abgetöteten Bakterien. Z. f. B. O. B. 118, S. 388.

Schilling u. Califano: Antagonismus der Bakterienarten. Z. f. B. O. B. 119, S. 244.

Schmidt u. Greifenstein: Ueber wachstumshemmende und bakterienlösende Eigenschaften der Filtrate alter Staphylokokkenbouillonkulturen. Z. f. B. Ref. Bd. 77, 1924, S. 201.

Schweinburg: Versuche zur Erklärung der Antiviruswirkung. Z. f. I. Bd. 58, 1928, S. 53.

Sobernheim u. Murata: Vergleichende Untersuchungen über die Bedeutung des Infektionsmodus bei der experimentellen Milzbrandinfektion. Z. f. Hyg. Bd. 103, 1924, S. 691.

Sobernheim: Gewebsimmunität u. humorale Immunität. Schw. med. W. Jahrg. 56, Nr. 24 S. 588—591. Z. f. d. g. Hyg. Bd. 13, 1927, S. 855.

Tada: Ist die Milzbrandimmunität an das Hautorgan gebunden? Z. f. B. O. B. 91, 1924, S. 477.

Wassermann u. Citron: Ueber die Bildungsstätte der Typhusimmunkörper. Ein Beitrag zur Frage der lokalen Immunität der Gewebe. Z. f. Hyg. Bd. 50, 1905, S. 331.

Wassermann: Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Z. f. H. Bd. 50, 1905, S. 263.

Weichardt: Ueber das sogen. Antivirus v. Besredka. Klin. W. 1927, S. 1555.
Wirth: Zur Kenntnis der Streptokokken. Z. f. B. O. B. 99, S. 266 u. 438.
Yamaguti: Untersuchungen über die grünen Kokken. Z. f. B. O. B. 90, 1923, S. 345.
Yoschihara: Endonährböden als Isoliermittel für Enterokokken. Z. f. B. O. B. 128, 1933. S. 462.

Lebenslauf.

Am 12. 11. 1884 wurde ich in Hamm i. W. geboren. Nach Besuch der Volksschule trat ich in eine Präparandenanstalt und nach 3jährigem Besuch in das Lehrerseminar zu Soest ein. Hier legte ich 1906 die 1. Lehrerprüfung ab und wurde auftragsweise im Volksschuldienst beschäftigt. Nach bestandener 2. Lehrerprüfung wurde ich endgültig an einer Volksschule in Lendringsen Krs. Iserlohn angestellt. Anfang 1918 zum Heeresdienst eingezogen, nahm ich nach Entlassung aus diesem die Lehrtätigkeit wieder auf, bis ich 1925 in den Ruhestand versetzt wurde. Im Herbst 1928 erwarb ich durch Ablegung einer verkürzten Reifeprüfung am Realgymnasium zu Münster das Reifezeugnis, bestand an der Wilhelms-Universität dortselbst im Herbst 1930 die zahnärztliche Vorprüfung und im Herbst 1932 das Staatsexamen. Im Anschluß daran erhielt ich die Approbation als Zahnarzt. Otto Stollmann.